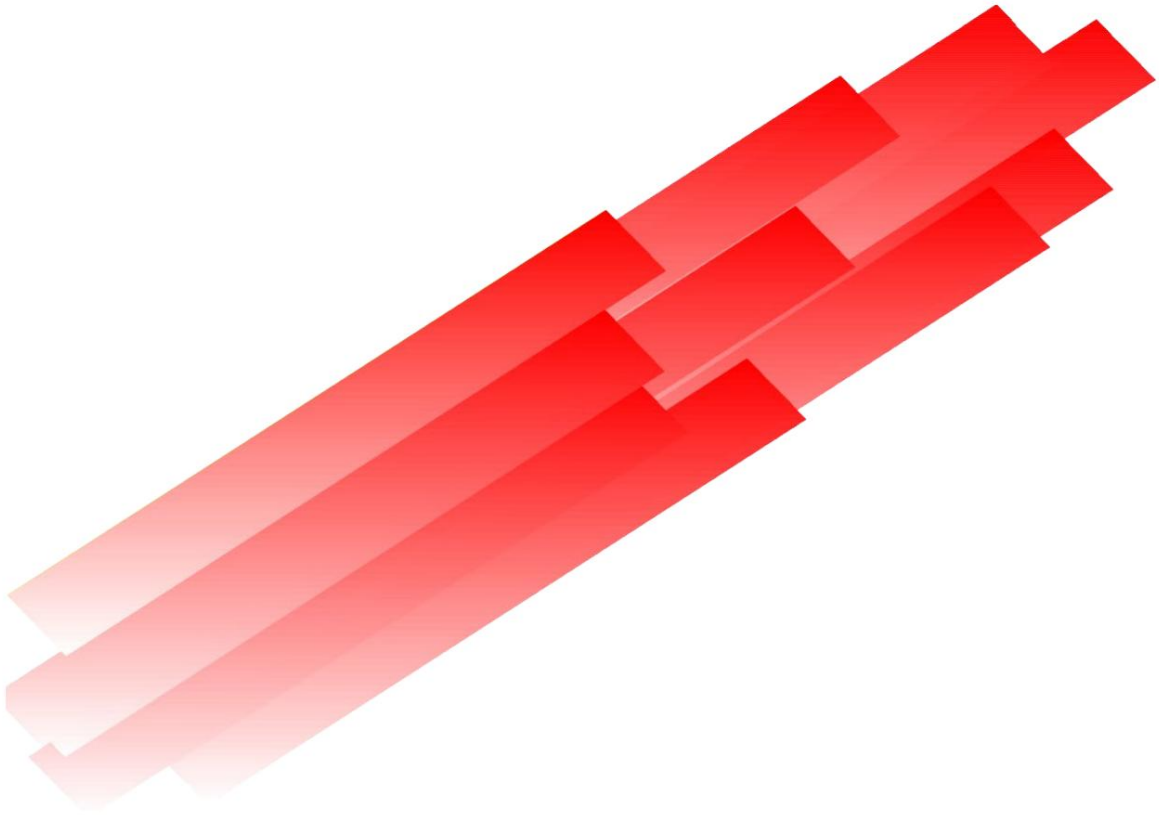
Machine Translated by Google

Vejledning til industrien

Miljøvurdering af menneskelige

Lægemiddel- og biologiske applikationer



Det amerikanske ministerium for sundhed og menneskelige tjenester

Fødevare- og

lægemiddeladministrationens center for lægemiddelevaluering og -forskı

Center for Biologisk Evaluering og Forskning (CBER)

Juli 1998

CMC 6

Revision 1

Machine Translated by Google

Vejledning til industrien

Miljøvurdering af menneskelige

Lægemiddel- og biologiske applikationer

Kopier af denne vejledning er tilgængelige fra Office of Training and Communications, Division of Communications Management, Drug Information Branch, HFD-210, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20857 (telefon 301-827-4573) eller fra internettet på http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm.

Kopier er også tilgængelige fra Office of Communication, Training and Manufacturers Assistance, HFM-40, CBER, FDA, 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448, eller fra internettet på http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm. Kopier kan også fås via fax fra 1-888-CBERFAX eller 301-827-3844 eller fra Voice Information på 800-835-4709 eller 301-827-1800.

Det amerikanske ministerium for sundhed og menneskelige tjenester

Fødevare- og

lægemiddeladministrationens center for lægemiddelevaluering og -forskı

Center for Biologisk Evaluering og Forskning (CBER)

Juli 1998

CMC 6

Revision 1

Machine Translated by Google

INDHOLDSFORTEGNELSE

JEG. INDLEDNING..... 1

II. HVILKE TYPER AF HANDLINGER ER UNDERLAGT KATEGORISK UDELUKKELSE? 2

III. HVORNÅR ER EN EA PÅKRÆVET?..... 3

A. NDA'er, forkortede ansøgninger og tillæg..... 3

B. Anvendelser for stoffer, der forekommer naturligt i miljøet..... 5

C. Ekstraordinære omstændigheder..... 6

IV. FORBEREDELSE AF EN EA TIL INDSENDELSE TIL CDER ELLER CBER 9

EN. Indhold og format..... 9

B. Specifik vejledning — Miljøspørgsmål 13

C. Dataoversigtstabel..... 26

D. Testmetoder og rapportformater..... 26

E. Fortrolige og ikke-fortrolige oplysninger 26

F. Masterfiler for lægemidler og biologiske lægemidler 27

REFERENCER..... 28

BILAG A: INGEN ØGET BRUG.....29

BILAG B: ØGET BRUG 30

TILBEHØR C: 40 CFR 1508.27 31

BILAG D: EA-FORMAT..... 32

BILAG E: EKSEMPEL OVERSIGTSTABEL FOR DATA.....33

BILAG F: FORTROLIGT/IKKE-FORTROLIGT 34

BILAG G: ORDLISTE 37

Machine Translated by Google

VEJLEDNING TIL INDUSTRIEN1

Miljøvurdering af humane lægemidler og biologiske lægemidler

I. INDLEDNING

Den nationale miljøpolitiklov fra 1969 (NEPA) kræver, at alle føderale myndigheder vurderer miljøpåvirkningen af deres handlinger og sikrer, at den interesserede og berørte offentlighed informeres om miljøanalyser. Food and Drug Administration (FDA) er i henhold til NEPA forpligtet til at overveje miljøpåvirkningen af godkendelse af lægemiddel- og biologiske lægemiddelansøgninger som en integreret del af sin reguleringsproces. FDA's regler i 21 CFR del 25 specificerer, at miljøvurderinger (EA'er) skal indsendes som en del af visse nye lægemiddelansøgninger (NDA'er), forkortede ansøgninger, ansøgninger om markedsføringsgodkendelse af et biologisk produkt, tillæg til sådanne ansøgninger, nye lægemiddelansøgninger (IND'er) og for forskellige andre handlinger (se 21 CFR 25.20), medmindre handlingen kvalificerer til kategorisk udelukkelse.

Under præsidentens initiativer om at genopfinde regeringen (REGO), der blev annonceret i april 1995, revurderede og reviderede FDA sine miljøregler for at reducere antallet af miljøvurderinger, der skulle indsendes af industrien, og dermed antallet af resultater uden væsentlig indvirkning. (FONSI'er) udarbejdet af agenturet under NEPA. FDA udsendte en meddelelse om foreslået regeludarbejdelse til offentlig høring den 3. april 1996 (61 FR 14922) (genudgivet 1. maj 1996 (61 FR 19476)), der foreslog yderligere kategoriske udelukkelser for de handlinger, der er blevet identificeret som normalt ikke at have en betydelig effekt, individuelt eller kumulativt, på kvaliteten af det menneskelige miljø. Den endelige regel blev offentliggjort den 29. juli 1997 (62 FR 40569) og trådte i kraft den 28. august 1997. Alle ansøgninger eller andragender, der anmoder agenturet om handling (f.eks. NDA'er, forkortede nye lægemiddelansøgninger (ANDA'er), IND'er, ansøgninger om biologisk lægemiddellicens (BLA'er), tillæg til sådanne ansøgninger) skal ledsages af enten en EA eller en påstand om kategorisk udelukkelse. Manglende fremlæggelse af (1) en påstand om kategorisk udelukkelse eller (2) en tilstrækkelig EA er tilstrækkelig grund til ***at afvise at indsende eller godkende*** ansøgningen (21 CFR 314.101(d)(4), 601.2(a) og (c), og 25.15(a)). En EA, der er tilstrækkelig til indgivelse, er en, der omhandler de relevante miljømæssige problemstillinger. En EA, der er tilstrækkelig til godkendelse, er en, der indeholder tilstrækkelige oplysninger til, at agenturet kan afgøre, om den foreslåede handling kan påvirke kvaliteten af det menneskelige miljø væsentligt. Denne vejledning giver oplysninger om, hvornår en EA skal indsendes; den giver også anbefalinger til, hvordan man udarbejder EA'er til indsendelse af lægemiddel- eller biologiske ansøgninger til Center for Drug Evaluation and Research (CDER) og Center fo

---

[1] Denne vejledning er udarbejdet under ledelse af Chemistry Manufacturing Controls Coordinating Committee, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) og Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) hos Food and Drug Administration. Denne vejledning repræsenterer agenturets nuværende tankegang om miljøvurderinger. Den skaber eller giver ingen rettigheder for eller til nogen person og tjener ikke til at binde FDA eller offentligheden.

En alternativ fremgangsmåde kan anvendes, hvis denne fremgangsmåde opfylder kravene i gældende lov, bestemmelser eller begge dele.

Machine Translated by Google

Biologisk evaluering og forskning (CBER). Emnerne omfatter (1) hvornår kategoriske undtagelser gælder, (2) hvornår en EA skal indsendes, (3) indholdet og formatet af EA'er, (4) specifik vejledning til de miljøproblemer, der mest sandsynligt vil være forbundet med humane lægemidler og biologiske lægemidler, (5) testmetoder, (6) en ansøgers behandling af fortrolige oplysninger, der indsendes til støtte for en EA, og (7) masterfiler for lægemidler og biologiske lægemidler.

Denne vejledning, som er baseret på den endelige regel fra juli 1997, forbliver i kraft, indtil den erstattes af nye regler eller ny vejledning. Vejledningen har til formål at erstatte CDER's *vejledning til industrien om indsendelse af en miljøvurdering i humane lægemiddelapplikationer og -tilskud,* som blev offentliggjort i november 1995. Oplysningerne i denne vejledning, sammen med oplysninger i Code of Federal Regulations (CFR) i 21 CFR del 25 og 40 CFR del 1500-
1508 og FDA's *tekniske håndbog i miljøvurdering* (NTIS-publikationsnummer PB 87 175345/AS), som indeholder oplysninger om acceptable testmetoder, repræsenterer de centrale oplysninger, der er tilgængelige fra CDER og CBER, og som kan hjælpe industrien med at udarbejde en miljøvurdering.

II. HVILKE TYPER HANDLINGER ER UNDERLAGT KATEGORISK UDELUKKELSE?

Visse klasser af handlinger er underlagt kategorisk udelukkelse og kræver derfor normalt ikke udarbejdelse af en miljøvurdering, fordi disse handlinger som klasse, individuelt eller kumulativt, ikke påvirker kvaliteten af det menneskelige miljø væsentligt (21 CFR 25.5(c)). Som krævet i henhold til 21 CFR 25.21 og 40 CFR 1508.4 vil FDA dog kræve "mindst en miljøvurdering" for enhver specifik handling, der normalt ville blive udelukket, hvis ekstraordinære omstændigheder indikerer, at En specifik foreslået handling kan have en betydelig indvirkning på kvaliteten af det menneskelige miljø.[2] Se afsnit III.C for yderligere oplysninger om ekstraordinære omstændigheder.

Indsendelser til CDER eller CBER, der normalt er kategorisk udelukket i henhold til reglerne, omfatter handlinger vedrørende (1) NDA'er, forkortede ansøgninger, ansøgninger om markedsføringsgodkendelse af et biologisk produkt og tillæg til sådanne ansøgninger, hvis FDA's godkendelse af ansøgningen ikke øger brugen af den aktive del; (2) NDA'er, forkortede ansøgninger og tillæg til sådanne ansøgninger, hvis FDA's godkendelse af ansøgningen øger brugen af den aktive del, men den estimerede koncentration af stoffet ved indtrængningsstedet i vandmiljøet vil være under 1 milliarddel (ppb); (3) NDA'er, forkortede ansøgninger, ansøgninger om markedsføringsgodkendelse af et biologisk produkt og tillæg til sådanne ansøgninger for stoffer, der forekommer naturligt i miljøet, når godkendelsen af ansøgningen ikke ændrer koncentrationen eller fordelingen af stoffet, dets metabolitter eller nedbrydningsprodukter i miljøet væsentligt; (4) IND'er; og (5) ansøgninger om markedsføringsgodkendelse af et biologisk produkt til transfuserbart humant blod eller blodkomponenter og plasma. En ansøger er berettiget.

---

[2] Reglerne ville kræve en miljøkonsekvensrapport (EIS), når "evaluering af data eller oplysninger i en miljøkonsekvensrapport eller på anden måde tilgængelige for agenturet fører til en konstatering fra den ansvarlige embedsmand i agenturet om, at en foreslået handling kan påvirke kvaliteten af det menneskelige miljø væsentligt (21 CFR 25.22(b)).

Machine Translated by Google

at indgive en anmodning om kategorisk udelukkelse fra kravet om at indsende en miljøvurdering, hvis handlingen opfylder kriterierne for mindst én kategorisk udelukkelse.

En person, der indsender en ansøgning eller andragende af en type, der er underlagt kategorisk udelukkelse i henhold til 21 CFR 25.31, er ikke forpligtet til at indsende en EA, hvis personen angiver, at den ønskede handling kvalificerer til kategorisk udelukkelse, med henvisning til den specifikke kategoriske udelukkelse, der påberåbes, og angiver, at der efter ansøgerens viden ikke foreligger ekstraordinære omstændigheder (21 CFR 25.15(d)). En ansøger behøver normalt ikke at fremlægge data for at påvise, at handlingen kvalificerer til kategorisk udelukkelse. CDER og CBER kan benytte andre oplysninger, der er indsendt i en ansøgning, til at vurdere, om en anmodning om kategorisk udelukkelse er passende. I de begrænsede tilfælde, hvor det kan være nødvendigt, vil CDER eller CBER anmode om yderligere oplysninger efter behov for at fastslå til deres tilfredshed, at kriterierne for kategorisk udelukkelse er opfyldt.

III. HVORNÅR ER EN EA PÅKRÆVET?

Udarbejdelse af en miljøvurdering er normalt påkrævet, medmindre den foreslåede handling opfylder betingelserne for en undtagelse i henhold til 21 CFR 25.30 eller 25.31. En miljøvurdering vil også være påkrævet, hvis ekstraordinære omstændigheder indikerer, at den specifikke foreslåede handling kan påvirke kvaliteten af det menneskelige miljø væsentligt (21 CFR 25.21).

Nedenfor gives detaljerede oplysninger om de mest almindelige situationer, hvor handlinger ikke ville være berettiget til kategorisk udelukkelse.

A. NDA'er, forkortede ansøgninger og tillæg

Bemærk: Afsnit 1 nedenfor bør anvendes til at vurdere øget brug af et biologisk produkt som nævnt i 21 CFR 25.31(a). Afsnit 2 gælder ikke for ansøgninger om biologiske lægemiddellicenser (BLA'er), fordi BLA'er ikke er inkluderet i den kategoriske udelukkelse, som dette afsnit er baseret på (21 CFR 25.31(b)). BLA'er bør vurderes for, om de er berettigede til kategorisk udelukkelse ved hjælp af 21 CFR 25.31(a) eller (c) eller andre passende kategoriske udelukkelser, der findes i 21 CFR 25.30 og 25.31.

NDA'er, forkortede ansøgninger og tillæg til sådanne ansøgninger vil ikke kvalificere til kategorisk udelukkelse, hvis FDA's godkendelse af ansøgningen øger brugen af den aktive del, ***og*** den estimerede koncentration af stoffet ved indtrængningsstedet i vandmiljøet vil være 1 ppb eller derover.

1. Øget brug

Øget brug af en aktiv del kan forekomme, hvis lægemidlet administreres i højere doseringsniveauer, i længere varighed eller til andre indikationer end tidligere, eller hvis lægemidlet er en ny molekylær enhed. Begrebet *brug* omfatter også bortskaffelse af FDA-regulerede artikler af forbrugere.

Machine Translated by Google

Bilag A indeholder eksempler på handlinger, der ikke ville blive betragtet som en stigning i brugen af et lægemiddel, og bilag B indeholder eksempler på handlinger, der ville blive betragtet som en stigning i brugen af et lægemiddel eller biologisk lægemiddel. Disse lister er ikke udtømmende. En ansøger opfordres til at kontakte det relevante center, hvis der opstår spørgsmål om, hvorvidt en bestemt handling anses for at øge brugen af et lægemiddel eller biologisk lægemiddel.

2. Estimering af koncentrationen af et stof ved indtrængningsstedet i Vandmiljø

Den forventede introduktionskoncentration (EIC) af en aktiv del i vandmiljøet bør beregnes som følger:

EIC-Akvatisk (ppb) = A x B x C x D hvor

A = kg/år produceret til direkte brug (som aktiv del)
B = 1/liter pr. dag, der kommer ind i POTW'er*
C = år/365 dage
D = 109 µg/kg (omregningsfaktor)

* 1,214 x 1011 liter om dagen, der løber ind i offentligt ejede rensningsanlæg (POTW'er). Kilde: *1996 Behovsundersøgelse, Rapport til Kongressen.* Oplysninger om *behovsundersøgelsen* er tilgængelige på internettet på http://www.epa.gov/owm. Den opdateres med jævne mellemrum.

Denne beregning forudsætter:

- Alle lægemidler, der produceres i løbet af et år, bruges og indgår i det offentligt ejede behandlingsanlæg (POTW).
- Brug af lægemidler forekommer i hele USA i forhold til befolkningen og mængden af genereret spildevand.
- Der er ingen metabolisme.

Skønnet over den aktive del i kilogram/år bør baseres på eller inkludere (1) den højeste mængde af den aktive del, der forventes at blive produceret til direkte brug i et af de næste fem år. *Produceret til direkte brug* betyder den mængde, der er beregnet til brug hos mennesker i løbet af et givet år (dvs. ekskluderer enhver mængde, der produceres til lageropbygning), (2) den mængde, der anvendes i alle doseringsformer og styrker, der er inkluderet i ansøgningen, og (3) den mængde, der anvendes i en ansøgers relaterede ansøgninger.
Relaterede anvendelser omfatter anvendelser for andre doseringsformer, der bruger den samme aktive del, og for produkter, der bruger forskellige former af den aktive del (f.eks. hydreringsniveau, salt, fri syre/base). Alle koncentrationer skal rapporteres som

Machine Translated by Google

koncentrationen af den aktive del snarere end saltet eller komplekset.

Beregningen af den forventede introduktionskoncentration (EIC) af en aktiv del, der kommer ind i vandmiljøet fra patientbrug, kan tage højde for omfanget af metabolismen af den aktive del til mindre farmakologisk aktive eller inaktive forbindelser, hvis disse oplysninger er tilgængelige. Metabolitternes farmakologiske aktivitet i forhold til den aktive del bør tages i betragtning ved beregning af EIC. Metabolittens vægtede bidrag til EIC bør beregnes (f.eks. kg/år aktiv del x 10 % x 0,5 for en metabolit, der findes på et niveau på 10 %, og som har halvdelen af den farmakologiske aktivitet af den aktive del).

Hvis metabolittens farmakologiske aktivitet er ukendt, kan det antages, at den er den samme som den aktive del.

En alternativ beregning bør anvendes, hvis lægemidlet er beregnet til brug på en specifik geografisk placering (f.eks. brug en alternativ værdi for mængden af liter pr. dag, der kommer ind i POTW'er — term B i EIC-beregningen ovenfor).
Hvis en alternativ beregning desuden anvendes til at estimere lokal anvendelse, eller af enhver anden grund, skal beregningen samt kilden og grundlaget for den alternative beregning angives ved indgivelse af en miljøvurdering eller en påstand om kategorisk udelukkelse, og dette vil være genstand for gennemgang.

B. Anvendelser af stoffer, der forekommer naturligt i miljøet

NDA'er, forkortede ansøgninger, ansøgninger om markedsføringsgodkendelse af et biologisk produkt og tillæg til sådanne ansøgninger for stoffer, der forekommer naturligt i miljøet, vil ikke være berettiget til kategorisk udelukkelse i henhold til 21 CFR 25.31(c), når FDA's godkendelse af ansøgningen ændrer koncentrationen eller fordelingen af stoffet, dets metabolitter eller nedbrydningsprodukter i miljøet væsentligt. Dette kan være tilfældet, når anvendelsen og bortskaffelsen finder sted i et geografisk område, hvor stoffet ikke forekommer naturligt. Ansøgningen kan dog være berettiget til en kategorisk udelukkelse i henhold til andre bestemmelser i 21 CFR 25.31.

Ud over lægemidler og biologiske produkter, der er udvundet af naturlige kilder eller fra biologiske systemer, kan stoffer betragtes som naturligt forekommende, selvom de er kemisk syntetiseret. Agenturet vil overveje den form, hvori den FDA-regulerede artikel vil eksistere i miljøet, når det skal afgøres, om lægemidlet eller det biologiske produkt er et naturligt forekommende stof. For eksempel kan en modificeret aktiv del (f.eks. salt), der ikke forekommer naturligt, betragtes som et naturligt forekommende stof, hvis det fastslås, at den aktive del in vivo og i miljøet findes i en form, der findes naturligt.

Biologiske og bioteknologiske produkter vil blive evalueret på lignende vis. For eksempel vil et protein eller DNA, der omfatter naturligt forekommende aminosyrer eller nukleosider, men har en anden sekvens end et naturligt forekommende stofs, normalt kvalificere som en

Machine Translated by Google

naturligt forekommende stof efter overvejelse af metabolisme. Det samme princip ville gælde for syntetiske peptider og oligonukleotider samt levende og døde celler og organismer. CDER og CBER kan basere sig på andre oplysninger, der indsendes i en ansøgning (f.eks. oplysninger om metabolisme, udskillelse og stabilitet; levedygtighed (hvis relevant); og produktets fysiske og/eller kemiske egenskaber) ved afgørelsen af, om den FDA-regulerede artikel vil blive betragtet som et naturligt forekommende stof.

CDER og CBER vil fra sag til sag vurdere, om kategoriske undtagelser er passende, hvis mængden af det naturligt forekommende stof, der forventes at komme ind i miljøet som følge af en handling, ikke vil ændre koncentrationen eller fordelingen af stoffet, dets metabolitter eller nedbrydningsprodukter i miljøet væsentligt.

C. Ekstraordinære omstændigheder

Som anført i 21 CFR 25.21 og 40 CFR 1508.4, vil FDA kræve mindst en miljøvurdering (EA) for enhver specifik handling, der normalt kategorisk ville blive udelukket, hvis ekstraordinære omstændigheder indikerer, at den specifikke foreslåede handling kan påvirke kvaliteten af det menneskelige miljø betydeligt. Ekstraordinære omstændigheder kan påvises ved data, der er tilgængelige for enten agenturet eller ansøgeren, og kan være baseret på produktion, anvendelse eller bortskaffelse fra brug af den FDA-regulerede artikel. Data, der er tilgængelige for agenturet, kan omfatte offentlige oplysninger, oplysninger indsendt i ansøgningen og data, der er tilgængelige for agenturet om de samme eller lignende produkter.

1. Handlinger, for hvilke tilgængelige data fastslår, at der er potentiale for alvorlig skade på miljøet ved det forventede eksponeringsniveau.

FDA anser miljøskader ikke kun for at omfatte toksicitet for miljøorganismer, men også andre miljøeffekter end toksicitet, såsom varige virkninger på den økologiske samfundsdynamik.

2. Handlinger, der påvirker en art eller det kritiske levested for en art, der i henhold til loven om truede arter eller konventionen om international handel med truede vilde dyr og planter, negativt.

Handlinger, der negativt påvirker en art eller det kritiske levested for en art, der i henhold til loven om truede arter er blevet erklæret for truet eller truet, eller vilde dyr eller planter, der er opført i konventionen om international handel med truede dyr. Arter af vilde dyr og planter (CITES), eller vilde dyr eller planter, der er berettiget til særlig beskyttelse i henhold til en anden føderal lov eller international traktat, som USA er part i, ville blive betragtet som en ekstraordinær omstændighed, og en miljøvurdering bør indsendes, medmindre der er specifikke undtagelser vedrørende

Machine Translated by Google

farmaceutiske stoffer eller FDA-handling. Et eksempel på en undtagelse ville være, når en art er tildelt særlig beskyttelse i henhold til føderal lov eller international traktat, men lægemidlet kun stammer fra ikke-vilde prøver. Hvis ikke-vilde prøver er undtaget fra føderal lov eller traktat, vil handlingen være berettiget til kategorisk udelukkelse som angivet i afsnit III.C.3.a. Både direkte virkninger (f.eks. lægemidler afledt af fauna eller flora, se afsnit III.C.3) og indirekte virkninger (f.eks. negative virkninger fra emissioner fra produktionssteder) bør tages i betragtning.

I henhold til den amerikanske lov om truede arter (ESA) erklærede Kongressen: "[F]ernes stater har forpligtet sig som en suveræn stat i det internationale samfund til i det omfang, det er praktisk muligt, at bevare de forskellige arter af fisk, vilde dyr og planter, der truer med udryddelse, i henhold til konventionen om international handel med truede arter af vilde dyr og planter" (16 USC 1531(a)(4)(F)).
Identifikation som en truet eller truet art udelukker ikke brugen af sådan fauna eller flora. I henhold til ESA skal en føderal myndighed dog konsultere indenrigsministeren eller handelsministeren, hvis en art er blevet konstateret som truet eller truet, for at sikre, at myndighedens handlinger sandsynligvis ikke vil bringe den fortsatte eksistens af truede eller truede arter eller deres kritiske levesteder i fare (16 USC 1536).

3. Brug af fauna eller flora

FDA har til hensigt at undersøge de foreslåede handlinger vedrørende FDA-regulerede artikler fremstillet af fauna og flora nøje og vil bruge bestemmelsen om ekstraordinære omstændigheder til at kræve en miljøvurdering i ethvert tilfælde, hvor det ud fra en undersøgelse af den foreslåede handling fremgår, at handlingen kan bringe en arts fortsatte eksistens i fare. I de følgende afsnit diskuteres CDER's og CBER's nuværende holdning til, hvornår brugen af fauna eller flora normalt ville udgøre en ekstraordinær omstændighed, for hvilken der bør indsendes en miljøvurdering til støtte for ansøgningen.3

en. Dyrkede prøver

Handlinger, der involverer lægemidler eller biologiske produkter udvundet af dyrkede planter (f.eks. plantager, planteskoledyr) eller avls- eller husdyr (f.eks. laboratorieracer, køer, grise), betragtes normalt ikke som en ekstraordinær omstændighed, der ville kræve en EA for en handling, der normalt kategorisk er udelukket (se afsnit III.C.2 for en mulig undtagelse).

b. Vilde eksemplarer

[3] FDA kan præcisere de miljøoplysninger, der skal indsendes til agenturet i markedsføringsansøgninger for specifikke lægemidler eller biologiske produkter, der er udvundet af planter eller dyr (f.eks. paclitaxel, 61 FR 58694).

Machine Translated by Google

jeg. NDA'er, forkortede ansøgninger, ansøgninger om markedsføringsgodkendelse af et biologisk produkt eller visse tillæg til sådanne ansøgninger.

NDA'er, forkortede ansøgninger og ansøgninger om markedsføringsgodkendelse af et biologisk produkt, hvor lægemidlet eller det biologiske produkt er udvundet af planter eller dyr taget fra naturen, tillæg til sådanne ansøgninger, der vedrører ændringer i kilden til den vilde biomasse (f.eks. art, geografisk region, hvor biomassen udvindes), eller tillæg til sådanne ansøgninger, der anses for at øge brugen af en aktiv del eller et biologisk stof (se bilag B), og som vil forårsage mere høst end beskrevet i den oprindelige markedsføringstilladelse, vil blive betragtet som en ekstraordinær omstændighed, og en markedsføringstilladelse bør indsendes.

ii. IND'er

IND'er involverer generelt relativt små mængder af et lægemiddel eller biologisk produkt og behandling af et begrænset antal patienter. Mange IND'er resulterer aldrig i indgivelse af en NDA eller ansøgning om markedsføringsgodkendelse af et biologisk produkt, hvilket ville muliggøre et bredt kommercielt salg af produktet. CDER og CBER vil evaluere IND'er fra sag til sag, hvor lægemidlet eller det biologiske produkt er afledt af vilde planter eller dyr, for at afgøre, om bestemmelsen om ekstraordinære omstændigheder i 21 CFR 25.21 påberåbes.

For at lette Centerets gennemgang, anmoder CDER og CBER om, at ansøgeren, når der indsendes en anmodning om kategorisk udelukkelse for handlinger, hvor lægemidlet eller det biologiske produkt er afledt af planter eller dyr, giver følgende oplysninger sammen med anmodningen eller specifikt angiver, hvor oplysningerne kan findes (f.eks. ansøgningens sidenummer): (1) biologisk identifikation (dvs. almindelige navne, synonymer, sort, art, slægt og familie); (2) en erklæring om, hvorvidt der anvendes vilde eller dyrkede prøver; (3) det geografiske område (f.eks. land, stat, provins), hvor biomassen er indhentet; og (4) en erklæring, der angiver, om arten (a) er blevet erklæret for at være truet eller truet i henhold til loven om truede arter eller konventionen om international handel med truede vilde dyr og planter (CITES), (b) er berettiget til særlig beskyttelse i henhold til en anden føderal lov eller international traktat, som USA er part i, eller (c) det kritiske habitat for en art, der er blevet erklæret for at være truet eller truet i henhold til loven om truede arter eller konventionen om international handel med truede vilde dyr og planter (CITES), eller er berettiget til

Machine Translated by Google

særlig beskyttelse i henhold til anden føderal lov eller international traktat, som USA er part i. CDER og CBER vil bruge disse oplysninger til at vurdere, om kravet om kategorisk udelukkelse er passende.

4. Produktions- og bortskaffelsessteder

FDA har konstateret, at regulerede artikler, der produceres og bortskaffes i overensstemmelse med alle gældende emissionskrav, ikke påvirker miljøet væsentligt, og har fastslået, at det er unødvendigt at gennemgå en virksomheds overholdelse af føderale, statslige og lokale miljølove. Derudover kræver både CDER og CBER rutinemæssigt som en del af deres sikkerhedsevalueringer, at levende organismer inaktiveres efter produktion og før udledning i miljøet, hvis der er en rimelig mulighed for, at det levende system kan være skadeligt for miljøet. Derfor vil CDER og CBER ikke rutinemæssigt anmode om indsendelse af fremstillings- og bortskaffelsesoplysninger i en miljøvurdering.

Hvis de oplysninger, som agenturet eller ansøgeren har til rådighed, imidlertid fastslår, at de generelle eller specifikke emissionskrav, der er udstedt af føderale, statslige eller lokale miljøbeskyttelsesagenturer, ikke tager højde for unikke emissionsforhold, og at emissionerne kan skade miljøet, vil dette være tilstrækkeligt grundlag for at anmode om oplysninger om fremstilling eller bortskaffelse i en miljøvurdering.
Handlinger, der truer med at overtræde føderal, statslig eller lokal lovgivning eller krav, der er pålagt til beskyttelse af miljøet, kan udgøre en betydelig indvirkning (40 CFR 1508.27(b)(10)).

5. Væsentlige virkninger som defineret i 40 CFR 1508.27

Rådet for Miljøkvalitet har fastsat en definition af "væsentligt" for at hjælpe med at afgøre, om en handling kan påvirke kvaliteten af det menneskelige miljø væsentligt. Disse eksempler bør tages i betragtning ved vurderingen af, om der foreligger ekstraordinære omstændigheder, der kan berettige indsendelse af mindst en miljøvurdering (se bilag C).

IV. UDARBEJDELSE AF EN EA TIL INDSENDELSE TIL CDER ELLER CBER

EN. Indhold og format

Dette afsnit beskriver de grundlæggende oplysninger, der skal indsendes i en EA, hvis en EA er påkrævet. Bilag D indeholder en oversigt over formatet for en EA. Alternative formater kan anvendes, men ansøgeren skal være opmærksom på, at brugen af et standardformat, som beskrevet i denne vejledning, fremmer effektiviteten i gennemgangsprocessen.

1. Dato

Machine Translated by Google

Miljøvurderingen skal indeholde den dato, hvor miljøvurderingen oprindeligt blev udarbejdet, og datoen(e) for eventuelle efterfølgende ændringer.

2. Ansøgerens eller klagerens navn

EA skal identificere den ansøger, der indsender ansøgningen.

3. Adresse

EA'en skal indeholde den adresse, hvortil al korrespondance skal rettes.

4. Beskrivelse af foreslået handling

en. Anmodet godkendelse

Beskrivelsen af den anmodede godkendelse skal indeholde lægemidlets eller det biologiske produkts ansøgningsnummer (hvis tilgængeligt), lægemidlets eller det biologiske produkts navn, doseringsform og styrke samt en kort beskrivelse af produktemballagen. For eksempel: "XYZ Pharmaceuticals har indgivet en NDA i henhold til afsnit 505(b) i den føderale lov om fødevarer, lægemidler og kosmetik for HANDELSNAVN (etableret navn), 250 mg og 500 mg, pakket i OHDPE-flasker. Der er indsendt en EA i henhold til 21 CFR del 25."

b. Behov for handling

En EA skal kort beskrive lægemidlets eller det biologiske lægemiddels tilsigtede anvendelse til diagnosticering, helbredelse, lindring, behandling eller forebyggelse af sygdom.

c. Brugssteder

EA'en skal identificere det/de sted(er), hvor produktet vil blive brugt.
Afhængigt af produkttypen og dets anvendelse identificeres anvendelsesstederne typisk som hospitaler, klinikker og/eller patienter i deres hjem. Hvis anvendelsen forventes at være koncentreret i en bestemt geografisk region, bør dette medtages.

d. Affaldssteder

Medmindre andre bortskaffelsesmetoder fra slutbrugerens side forventes, er det tilstrækkeligt at angive, at tomme eller delvist tomme emballager på amerikanske hospitaler, apoteker eller klinikker vil blive bortskaffet i henhold til hospitalets, apotekets eller klinikkens procedurer, og/eller at tomme eller delvist tomme beholdere i hjemmet typisk vil blive bortskaffet via et lokalsamfunds system til håndtering af fast affald, som kan omfatte lossepladser, forbrænding og

Machine Translated by Google

genbrug, selvom minimale mængder af det ubrugte lægemiddel kan bortskaffes i kloaksystemet.

5. Identifikation af stoffer, der er genstand for den foreslåede handling

EA'en bør indeholde oplysninger, der muliggør nøjagtig lokalisering af data om stoffet i den videnskabelige litteratur og identifikation af nært beslægtede forbindelser. Som minimum bør nedenstående oplysninger gives, hvis tilgængelige. For mange biologiske produkter gælder formatpunkterne 5.a.iii, b, c og d ikke. Andre oplysninger, såsom det internationale generiske navn (INN) eller ikke-systematiske eller semisystematiske kemiske navne, bør inkluderes, hvis det anses for nyttigt til identifikation af forbindelserne.

Normalt behøver disse oplysninger kun at gives for lægemidlet eller det biologiske stof, men de samme oplysninger bør også gives for formen af den aktive ingrediens i lægemidlet eller det biologiske produkt, hvis den er forskellig fra lægemidlet eller det biologiske stof (f.eks. et salt dannet in situ fra en fri base), eller for et farmakologisk aktivt beslægtet stof dannet ved omdannelse fra en farmakologisk inaktiv moderforbindelse (f.eks. et prodrugprodukt omdannes til den farmakologisk aktive form).

en. Nomenklatur

jeg. Etableret navn (US Adopted Name-USAN)

ii. Mærke/ejendomsnavn/handelsnavn

iii. Kemiske navne eller slægt/art af biologisk produkt (f.eks. virus)

- Chemical Abstracts (CA) Indeksnavn (inverteret form)
- Systematisk kemisk navn (ikke-inverteret form)

b. CAS-registreringsnummer (Chemical Abstracts Service)

c. Molekylformel

d. Molekylvægt

e. Strukturel (grafisk) formel/aminosyresekvens

6. Miljøspørgsmål

Machine Translated by Google

Typen af oplysninger, der gives, vil variere afhængigt af de miljøproblemer, der er forbundet med den specifikke handling. Generelt bør miljøvurderingen indeholde en kortfattet beskrivelse af miljøproblemerne. Det berørte miljø og de miljømæssige virkninger samt deres betydning bør diskuteres. Data og analyser til støtte for diskussionerne bør gives efter behov. Der gives specifik vejledning i afsnit IV.B for de miljøproblemer, der mest sandsynligt er forbundet med humane lægemidler og biologiske lægemidler. For miljøproblemer, der ikke specifikt er behandlet i afsnit IV.B (f.eks. dem, der er omfattet af afsnit III.C.4 og 5), opfordres ansøgere til at konsultere det relevante center, inden de udarbejder miljøvurderingen.

7. Afbødende foranstaltninger

Beskriv de foranstaltninger, der er truffet for at undgå eller afbøde potentielle negative miljøpåvirkninger forbundet med den foreslåede handling. Hvis der ikke er identificeret negative miljøpåvirkninger, skal det angives, og det skal angives, at der derfor ikke er behov for afbødende foranstaltninger. Se afsnit IV.B.2.b for yderligere oplysninger om diskussionen af afbødende foranstaltninger for handlinger, der involverer fauna og flora.

8. Alternativer til den foreslåede handling

Hvis der ikke er identificeret potentielle negative miljøpåvirkninger for den foreslåede handling, skal miljøvurderingen angive dette. Hvis der er identificeret potentielle negative miljøpåvirkninger for den foreslåede handling, skal miljøvurderingen "drøfte ethvert rimeligt alternativt handlingsforløb, der giver mindre miljørisiko eller som er miljømæssigt at foretrække frem for de foreslåede handlinger" (21 CFR 25.40(a)). Diskussionen bør omfatte alternativet med ingen handling og foranstaltninger, som FDA eller et andet myndighedsorgan kunne træffe, samt dem, som ansøgeren eller andrageren ville træffe. Miljøvurderingen bør indeholde en beskrivelse af de alternativer, der vil forbedre miljøkvaliteten og undgå nogle eller alle de negative miljøpåvirkninger af den foreslåede handling. De miljømæssige fordele og risici ved den foreslåede handling samt de miljømæssige fordele og risici ved hvert alternativ bør drøftes. Se afsnit IV.B.2.c for yderligere information om diskussionen af alternativer til handlinger, der involverer fauna og flora.

9. Liste over forberedere

Vurderingen bør indeholde navn, stillingsbetegnelse og kvalificationer (f.eks. uddannelsesgrader) på de personer, der udarbejder vurderingen, og bør identificere eventuelle personer eller agenturer, der er blevet konsulteret. Kontraktbaserede testlaboratorier bør inkluderes på listen over konsulenter, selvom dette kan inkluderes i et fortroligt bilag. Et CV kan medtages i stedet for en beskrivelse af en persons

Machine Translated by Google

kvalifikationer.

10. Referencer

EA'en bør indeholde en liste over citater for alt refereret materiale og standardtestmetoder, der anvendes til at generere data til støtte for EA'en. Kopier af refererede artikler, der ikke er generelt tilgængelige, og som bruges til at understøtte specifikke påstande i EA-dokumentet, bør vedhæftes i et ikke-fortroligt bilag.

11. Bilag

Både fortrolige og ikke-fortrolige bilag kan vedlægges. Se afsnit IV.E for yderligere oplysninger om behandling af fortrolige oplysninger. En liste over bilagene bør inkluderes i EA-resuméet med en angivelse af fortroligt eller ikke-fortroligt efter hver af angivelserne.
Typisk indeholder de ikke-fortrolige bilag dataoversigtstabeller og kopier af refererede artikler, der generelt ikke er tilgængelige, eller som blev brugt til at understøtte specifikke påstande i EA. Oplysninger, der er beskyttet af beskyttelsesrettigheder eller fortrolige oplysninger, såsom anvendelsesestimater og testrapporter, bør inkluderes i de fortrolige bilag.

B. Specifik vejledning — Miljøspørgsmål

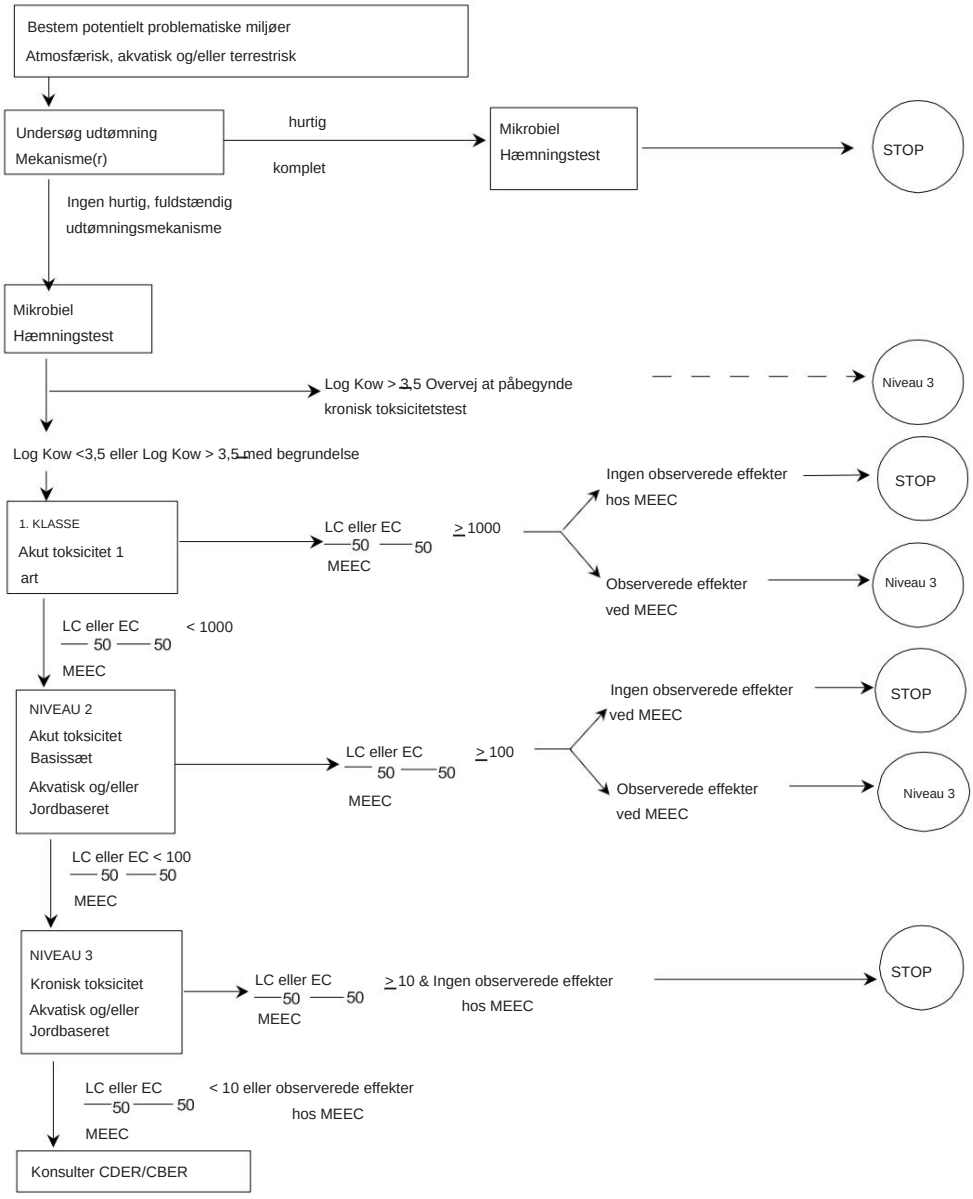
1. Vurdering af toksicitet for miljøorganismer

Hvis en miljøvurdering er påkrævet, bør den normalt fokusere på at karakterisere den pågældende forbindelses skæbne og virkninger i miljøet (1) når FDA's godkendelse af ansøgningen øger brugen af en aktiv del, og den estimerede koncentration af den aktive del ved indtrængningsstedet i vandmiljøet er 1 ppb eller derover (se afsnit III.A); (2) når stoffet forekommer naturligt i miljøet, og FDA's godkendelse af ansøgningen ændrer koncentrationen eller fordelingen af stoffet, dets metabolitter eller nedbrydningsprodukter i miljøet væsentligt (se afsnit III.B); eller (3) i nogle tilfælde, når data, der er tilgængelige for agenturet eller ansøgeren, fastslår, at der ved det forventede eksponeringsniveau er potentiale for alvorlig skade på miljøet (se afsnit III.C.1). De givne oplysninger bør fokusere på den aktive dels og/eller strukturelt beslægtede stoffers (SRS'ers) skæbne og virkninger snarere end f.eks. på hjælpestoffer.

Centrene opfordrer til brugen af en logisk, trindelt tilgang til testning, så der er tilstrækkelig information tilgængelig til at vurdere lægemidlers potentielle miljømæssige skæbne og virkninger, samtidig med at omkostningerne for industrien minimeres. Figur 1 viser en illustration af en trindelt tilgang. Alternative, videnskabeligt begrundede tilgange kan også anvendes.

Machine Translated by Google

Figur 1
Trindelt tilgang til skæbne- og effekttestning



Bemærk: MEEC = EEC eller EIC, alt efter hvad der er størst

Machine Translated by Google

Oplysninger, der indsendes om skæbne og virkninger, kan omfatte specifikke data genereret om teststoffet eller relevante oplysninger om analoge forbindelser fra indsenderen eller fra fagfællebedømt litteratur, alt efter hvad der er relevant. Faktiske eksperimentelle data vedrørende basisparametre er generelt at foretrække frem for computermodellering; dog kan computermodellering under visse omstændigheder være passende. FDA bør konsulteres, hvis en virksomhed mener, at computermodellering er passende og ønsker at bruge modellering i en EA.

en. Miljømæssig skæbne af frigivne stoffer

jeg. Identifikation af stoffer af interesse

De faktiske stoffer, der vil trænge ind i eller eksistere i miljøet (dvs. atmosfæriske, akvatiske, terrestriske), kan omfatte moderstoffet (dvs. lægemiddel eller biologisk stof) eller SRS'er såsom den dissocierede moderstof, metabolitter eller nedbrydningsstoffer. Miljøvurderingen (EA) bør angive lægemidlet eller det biologiske stof og de dominerende SRS'er, der forventes at trænge ind i eller eksistere i miljøet; angive navn, kemisk struktur og CAS-nummer, når det er muligt; og give en begrundelse for beslutningen om, hvilket eller hvilke stoffer der skal undersøges. Dominerende SRS'er bør betragtes som dem, der udgør mere end 10 procent af dosis.

I de fleste tilfælde bør der gives oplysninger om skæbne (og virkninger) for moderlægemidlet (eller det aktive lægemiddel) eller biologiske stof, som repræsentative for stoffer, der kommer ud i miljøet. Sådanne oplysninger er relevante for SRS'er, når SRS'erne har den samme grundlæggende struktur som moderlægemidlet eller det biologiske stof og er sammenligneligt eller mere polære. Som minimum bør miljøvurderingen indeholde en diskussion af den potentielle skæbne og virkninger af de dominerende SRS'er baseret på deres strukturelle forskelle og/eller ligheder med moderstoffet (f.eks. på grund af en ændring i funktionel gruppe bør metabolitten være mere opløselig end moderstoffet, eller SRS'et er mere polært). Computerbaserede modelleringsprogrammer for struktur-aktivitetsforhold kan være nyttige til at understøtte ekstrapolering af oplysninger om skæbne og virkninger fra moderlægemidlet (eller det aktive lægemiddel) eller biologiske stof til SRS'et. Relevante tilgængelige oplysninger om farmakologisk aktivitet og toksicitet bør gives for SRS'erne. Specifikke oplysninger om toksicitet og aktivitet for SRS'er kan inkluderes i et fortroligt bilag. Yderligere miljøoplysninger om et dominerende SRS kan være berettiget efter konsultation med det relevante center, hvis stoffets skæbne forventes at afvige fra moderstoffets, eller hvis der er en indikation af, at

Machine Translated by Google

SRSs effekt på miljøet ville være væsentligt større end fra moderlægemidlet eller det biologiske stof.

ii. Fysisk og kemisk karakterisering

Følgende test bør udføres for at afgøre, om stoffet sandsynligvis primært ophobes i akvatiske, terrestriske og/eller atmosfæriske miljøer:

- Vandopløselighed
- Dissociationskonstant(er)
- Oktanol/vand-fordelingskoefficient
- Damptryk eller Henrys lovkonstant

Hvis der er et videnskabeligt grundlag for ikke at udføre en test, bør begrundelsen inkluderes i miljøvurderingen (f.eks. blev vandopløseligheden ikke bestemt, fordi forbindelsen er hydrolytisk ustabil). For en testforbindelse, der associerer eller dissocierer i vand, skal vandopløseligheden og oktanol/vand-fordelingskoefficienten muligvis bestemmes ved pH 5 og 9 samt pH 7.

Oktanol/vand-fordelingskoefficienten (Kow) er en indikator for en ikke-ioniseret forbindelses potentiale til at adsorbere til den organiske fraktion af jord, sediment eller biofaste stoffer (dvs. slam), udover at være en indikator for en forbindelses lipofilicitet. Den er ikke en lige så god indikator for uorganiske kemikalier, metalorganiske komplekser, dissocierende, ioniske organiske forbindelser eller forbindelser med andre formildende strukturelle egenskaber såsom molekylstørrelse. Yderligere undersøgelse af et stofs sorptions- og/eller desorptionsegenskaber (Koc) i forhold til biofaste stoffer bør overvejes, hvis log Kow er større end 3, eller andre egenskaber indikerer, at sorption eller desorption kan forekomme.

iii. Miljønedbrydningsmekanismer

Nedbrydningsmekanismer bør undersøges for at afgøre, om der sker nedbrydning af stoffet i det/de pågældende miljø(er). Det er normalt tilstrækkeligt at give grundlæggende understøttende oplysninger, der identificerer potentialet for, at en stoffet kan fjernes fra miljøet via en nedbrydningsmekanisme (f.eks. fotolyse eller hydrolyse baseret på information udviklet til validering af analytiske metoder eller fra stabilitetsstudier). Det er unødvendigt at gå videre til

Machine Translated by Google

en ekstraordinær indsats for at identificere en udtømningsmekanisme, når de typiske udtømningsmekanismer (dvs. hydrolyse, fotolyse, bionedbrydning) er blevet undersøgt, eller at fortsætte undersøgelsen af andre potentielle udtømningsmekanismer, når en er blevet identificeret.

Hvis udtømningsmekanismen anvendes til at reducere den forventede introduktionskoncentration eller til at eliminere effekter ved testning, skal der gives en formel, detaljeret analyse af udtømningsmekanismen (f.eks. i henhold til en standard testmetode, hastighedsbestemmelse, analyse af forventet eksponeringstid i miljøet).

Der bør tages hensyn til nedbrydningens art og omfang. Hvis der identificeres en hurtig, fuldstændig nedbrydningsmekanisme (nedbrydningsstoffer er relativt simple, polære biprodukter), bør der ikke udføres nogen test for at bestemme stoffets miljømæssige virkninger, bortset fra en mikrobiel hæmningstest eller anden passende test for at vurdere stoffets potentiale til at forstyrre affaldsbehandlingsprocesser. Baseret på den anslåede tid før emission fra et behandlingsanlæg, vil følgende blive betragtet som hurtige nedbrydningsmekanismer:

Hydrolyse½ (pH 5-9):	:, 24 timer
Aerob bionedbrydning t½:	:, 8 timer
Jordbiologisk nedbrydning t½:	:, 5 dage

Direkte og indirekte fotolyse, selvom de er signifikante under laboratorieforhold, er muligvis ikke en lige så hurtig udtømningsmekanisme i miljøet på grund af betydelig variation i lysintensitet (f.eks. relateret til vejr, breddegrad, dybdepenetration) og eksponeringsvarighed. Bestræbelser på at karakterisere fotolyse som en udtømningsmekanisme bør tage disse faktorer i betragtning.

fjerde. Miljømæssige koncentrationer

Forventet introduktionskoncentration (EIC): De miljømæssige introduktionskoncentrationer i de miljøer (dvs. akvatiske, terrestriske, atmosfæriske), hvor det/de pågældende stof(fer) sandsynligvis vil ophobes (se afsnit IV.B.1.a.ii), bør estimeres. En metode til beregning af den forventede introduktionskoncentration af et stof i vandmiljøet er beskrevet i afsnit

III.A.2. Beregningen af den forventede introduktionskoncentration (EIC), der kommer ind i vandmiljøet fra patientbrug, kan, udover at tage hensyn til metabolismen som beskrevet i afsnit III.A.1, omfatte hensyntagen til miljønedbrydningen.

Machine Translated by Google

mekanismer, der forekommer i affaldsbehandlingsprocessen (f.eks. adsorption, nedbrydning, hydrolyse), hvis oplysningerne er tilgængelige (se afsnit IV.B.1.a.iii).

Nogle lægemidler eller biologiske stoffer og/eller aktive stoffer kan komme ind i det terrestriske miljø, når biosolids fra spildevandsrensningsanlæg, som indeholder adsorberet materiale, påføres jord. Anvendelse af biosolids på jord er underlagt regulering af Environmental Protection Agency (EPA) eller en relevant statslig myndighed. Biosolids underkastes generelt en eller anden form for aerob eller anaerob nedbrydning i affaldsbehandlingsanlægget. EIC for det terrestriske område bør estimeres, hvis der, baseret på de tilgængelige fysiske eller kemiske egenskaber ved forbindelsen, forventes betydelige mængder af den aktive del at adsorbere til biosolids. Den anvendte beregning vil afhænge af de typiske behandlings-, bortskaffelses- og anvendelsesprocesser. I øjeblikket genereres cirka 6,8 millioner tons biosolids (tørstof) om året, hvoraf 54 procent af denne mængde påføres jord. De resterende biosolids forbrændes, deponeres eller bortskaffes på anden vis. Nedbrydningsmekanismer (f.eks. bionedbrydning, hydrolyse), der forekommer i affaldsbehandlingsprocessen, kan tages i betragtning ved beregning af EIC for det terrestriske område, hvis oplysningerne er tilgængelige. Yderligere

Oplysninger om anvendelse af biosolids på land er tilgængelige fra EPA's kontor for spildevandshåndtering (på internettet på http://www.epa.gov/owm/bio.htm).

Den forventede koncentration i det atmosfæriske rum behøver ikke rutinemæssigt at beregnes for farmaceutiske produkter, der administreres ved inhalation, da den aktive del eller anden forbindelse af interesse for størstedelen af disse ikke frigives til luften. EIC bør dog overvejes for produkter, der primært frigives til luften (f.eks. medicinske gasser).

CDER og CBER har defineret *anvendelse* til at omfatte bortskaffelse af FDA-regulerede artikler foretaget af forbrugere. Normalt behøver EIC fra bortskaffelse ikke at blive beregnet, da størstedelen af farmaceutiske produkter vil blive fuldstændigt forbrugt, og eventuelt restaffald typisk vil blive bortskaffet på lossepladser eller forbrændingsanlæg, der er reguleret af EPA eller relevante statslige myndigheder. Disse myndigheder har overvejet miljøpåvirkningerne fra driften af disse faciliteter i deres licensproces og kræver kontroller (f.eks. skrubbere, forede lossepladser, migrationstest) for at begrænse frigivelsen af materialer til miljøet. EIC for bortskaffelse

Machine Translated by Google

bør beregnes, hvis betydelige mængder materiale forventes bortskaffet på anden måde end ved deponering, forbrænding eller andre procedurer reguleret af EPA eller relevante statslige agenturer.

Forventet miljøkoncentration (EEC): Den forventede miljøkoncentration (EEC), undertiden omtalt som den *forudsagte miljøkoncentration* (PEC), er koncentrationen af den aktive del eller anden forbindelse af interesse, som organismer ville blive udsat for i miljøet (f.eks. overfladevand) efter hensyntagen til f.eks. rumlige eller tidsmæssige koncentrations- eller udtømningsfaktorer såsom fortynding, nedbrydning, sorption og/eller bioakkumulering. Justeringer af den forventede introduktionskoncentration kan foretages baseret på rumlige og tidsmæssige koncentrations- eller udtømningsfaktorer for at give en forventet miljøkoncentration. Der bør gives støttende information og/eller diskussion for at forklare de faktorer, der anvendes til beregning af den forventede miljøkoncentration. Koncentrationen bør angives for hvert miljøområde (akvatisk, terrestrisk, atmosfærisk), der forventes at blive påvirket baseret på den fysiske og/eller kemiske karakterisering af den pågældende forbindelse. I de fleste tilfælde forventes EEC for vandmiljøet at være betydeligt mindre end EIC for vandmiljøet på grund af fortynding. Baseret på fortyndingsfaktorer for POTW'er tilgængelige fra EPA, er det normalt passende at anvende en fortyndingsfaktor på 10 på EIC-akvatisk til at estimere EEC-akvatisk.

v. Oversigt

Der bør gives en sammenfattende diskussion af den miljømæssige skæbne af det/de pågældende stof/stoffer i miljøet for hvert miljømæssigt delområde baseret på de oplysninger og data, der er angivet i miljøvurderingen, og det/de miljømæssige delområde(r), hvor stoffet overvejende forventes at ophobes, bør identificeres. Under visse omstændigheder bør transport mellem miljømæssige delområder tages i betragtning ved bestemmelse af det/de pågældende stof/stoffers skæbne i miljøet.

Vandmiljø: Generelt forventes farmaceutiske stoffer overvejende at komme ind i vandmiljøet, og derfor vil fokus i eventuelle effektundersøgelser sandsynligvis være på vandlevende organismer. Hvis det/de pågældende stof(fer) hurtigt nedbrydes (se afsnit IV.B.1.a.iii) eller adsorberes fuldstændigt og irreversibelt til

Machine Translated by Google

biofaste stoffer, bør skæbne og virkninger i vandmiljøet normalt ikke tages i betragtning.

Terrestrisk miljø: Generelt trænger stoffer ind i
Det terrestriske miljø, primært fra biofaste stoffer fjernet fra spildevandsanlæg, som efterfølgende udbredes på land.
Derfor er effekter på det terrestriske miljø mere sandsynlige, hvis en forbindelse adsorberer til biofaste stoffer (se afsnit IV.B.1.a.ii). Biofaste stoffer underkastes generelt en eller anden form for aerob eller anaerob nedbrydning i affaldsbehandlingsanlægget; kun en brøkdel af de biofaste stoffer kan anvendes på land, mens resten forbrændes eller deponeres. Skæbne- og effekttest i det terrestriske miljø bør overvejes, hvis testning indikerer, at det/de pågældende stof(fer) i væsentlig grad vil adsorbere til biofaste stoffer (f.eks. Koc ;,, 1000).

Atmosfærisk miljø: Generelt set vil stoffer, der ikke let adsorberes til jord, har et højt damptryk og en lav vandopløselighed, sandsynligvis fordampe betydeligt fra vand- eller terrestriske miljøer, selvom de faktiske fordampningshastigheder vil afhænge af miljøforhold (f.eks. spredning væk fra fordampningsstedet) og af faktorer, der kan mindske eller forstærke det effektive damptryk eller kemikaliets opførsel ved en grænseflade mellem væske og luft eller fast stof og luft. Det atmosfæriske rum kan være af interesse for medicinske gasser. Men baseret på polariteten af størstedelen af forbindelserne ved relevante vandmiljøforhold er det usandsynligt, at der vil være en væsentlig opdeling fra vandmiljøet til det atmosfæriske miljø for andre lægemidler. Ethvert potentiale for, at et stof fordamper og genbruger sig i vandmiljøet eller terrestriske miljøer, bør diskuteres baseret på de oplysninger og data, der er tilgængelige for stoffet.

b. Miljømæssige virkninger af frigivne stoffer

Trindelt tilgang til test af miljøeffekter (se nedenfor, Mikrobiologisk hæmningstestning til trin 3-testning og figur 1): Hvis der ikke er identificeret en hurtig, fuldstændig nedbrydningsmekanisme, bør det antages, at stoffet vil forblive i miljøet i nogen tid, og derfor bør de frigivne stoffers toksicitet for miljøorganismer evalueres. Stoffets skæbne bør tages i betragtning ved design af undersøgelserne. For de stoffer, der kommer ind i det atmosfæriske miljø, bør testningen designes ud fra, i hvilket omfang stoffet genbruges i vand- eller landmiljøet. Alle resultater af toksicitetstesten for lægemidlet eller det biologiske stof

Machine Translated by Google

bør rapporteres i form af mængden og/eller koncentrationen af den aktive del. Når denne trindelte tilgang til effekttestning anvendes, er det vigtigt at designe testbetingelserne passende, så der bestemmes en koncentration uden observerede effekter.

Mikrobiel hæmningstest: En mikrobiel hæmningstest eller anden passende test (f.eks. respirationshæmningstest) bør udføres for at vurdere det/de pågældende stof(fers) potentiale til at hæmme mikroorganismer og efterfølgende forstyrre affaldsbehandlingsprocesser.

Vurderingsfaktorer: Vurderingsfaktorerne har til formål at give et ensartet reguleringsgrundlag for at bestemme, hvornår yderligere økotoksicitetstest skal udføres (trindelt tilgang). De er direkte relateret til mængden af gyldige økotoksicitetsdata, der er tilgængelige. Hvis LC50 eller EC50 eller et andet passende test-endepunkt divideret med den maksimale forventede miljøkoncentration (MEEC: EIC eller EEC, alt efter hvad der er størst) er mindre end vurderingsfaktoren, bør der udføres yderligere test. Brugen af EC50
eller et andet testslutpunkt end LC50 bør begrænses til de testorganismer, for hvilke LC50 ikke er testslutpunktet.

TEST TIER	VURDERINGSFAKTOR
1	1000 (se nedenfor)
2	100 (se nedenfor)
3	10 (se nedenfor)

Alternative videnskabeligt begrundede tilgange kan også anvendes.

Tier 1-testning: Testning for akut økotoksicitet bør udføres på mindst én egnet testorganisme (se basissættet for Tier 2-testning). Hvis EC50 eller LC50 divideret med MEEC er større end eller lig med 1000, bør der ikke udføres yderligere testning, medmindre der observeres subletale effekter ved MEEC. Hvis EC50 eller LC50 divideret med MEEC er mindre end 1000, bør der udføres Tier 2-testning. Subletale effekter (observerede effekter) ved MEEC indikerer, at der bør udføres testning for kronisk toksicitet (Tier 3). Brugen af en vurderingsfaktor på 100 kan anvendes til Tier 1-testning, hvis der er beviser (f.eks. Tier 2-testning på en lignende forbindelse), der understøtter, at den enkelte anvendte testorganisme forventes at være den mest følsomme af basissættets testorganismer. Hvis forbindelsen forventes at fordele sig i både vand- og terrestriske miljøer, er testning af en akvatisk testorganisme normalt tilstrækkelig, da CDER rutinemæssigt har observeret lavere toksicitetsresultater rapporteret for akvatiske testorganismer sammenlignet med terrestriske testorganismer.

Machine Translated by Google

Tier 2-testning: Akut økotoksicitetstest bør udføres på minimumsbasissættet af akvatiske og/eller terrestriske organismer. Det akvatiske basissæt består normalt af (1) en akut toksicitetstest for fisk, (2) en akut toksicitetstest for akvatiske hvirvelløse dyr og (3) et bioassay for algearter. Det terrestriske basissæt består normalt af (1) tidlig vækstest for planter, (2) toksicitetstest for regnorme og (3) mikrobiel toksicitetstest for jord. Normalt er kun en toksicitetstest for regnorme indikeret, hvis stoffet binder sig tæt til jorden. Akut toksicitet for gnavere er ikke inkluderet i det terrestriske basissæt, da der normalt udføres en betydelig mængde toksicitetstest for pattedyr (f.eks. mus, rotte, hund, abe, menneske), både akut og kronisk, for at understøtte den underliggende anvendelse og for at demonstrere sikkerheden af lægemidlet eller det biologiske produkt. Konsultation med CDER eller CBER anbefales, før der påbegyndes terrestriske undersøgelser.

Hvis EC50 eller LC50 for den mest følsomme organisme i basissættet divideret med MEEC er større end eller lig med 100, bør der ikke udføres yderligere test, medmindre der observeres subletale effekter ved MEEC. Hvis EC50 eller LC50 divideret med MEEC er mindre end 100, bør der udføres Tier 3-test. Subletale effekter (observerede effekter) ved MEEC indikerer, at der bør udføres kronisk toksicitetstest (Tier 3).

Tier 3-testning: Kronisk toksicitetstestning bør overvejes, hvis stoffet har potentiale til at bioakkumulere eller biokoncentrere, hvis det er indiceret baseret på Tier 1- og/eller Tier 2-testning, eller hvis der er andre indikationer af, at stoffet undergår biotransformation til mere giftige forbindelser.

Bioakkumulering, eller biokoncentrering, er en kompleks, dynamisk proces, der afhænger af en forbindelses tilgængelighed, persistens og fysiske og/eller kemiske egenskaber i miljøet. Generelt er lægemidler ikke særlig lipofile og produceres og/eller anvendes i relativt små mængder sammenlignet med industrikemikalier. Hos mennesker metaboliseres størstedelen af lægemidler i et vist omfang til SRS'er, der er mere polære, mindre giftige og mindre farmakologisk aktive end moderstoffet. Dette tyder på, at der er et lavt potentiale for bioakkumulering eller biokoncentrering af lægemidler. På grund af den tid, det tager at udføre kroniske toksicitetsstudier, opfordres ansøgere dog til at identificere forbindelser, der er kandidater til disse studier, så tidligt som muligt.

En primær indikator for potentialet for bioakkumulering er en forbindelses oktanol/vand-fordelingskoefficient (Kow). En høj oktanol/vand-fordelingskoefficient indikerer, at forbindelsen har tendens til at være lipofil. Kronisk toksicitetstestning bør overvejes, hvis log Kow for en forbindelse er større.

Machine Translated by Google

end eller lig med 3,5 under relevante miljøforhold (f.eks. pH 7), og der skal gives en begrundelse, hvis der ikke udføres kronisk toksicitetstest. Strukturelle træk (f.eks. molekylstørrelse, polaritet), der begrænser passage gennem biologiske membraner, eller manglende biotilgængelighed for miljøorganismer (f.eks. stærk adsorption til jord), er formildende faktorer, der kan overvejes, når det skal bestemmes, om bioakkumulering (biokoncentration) ville være et problem for forbindelser med en Kow større end eller lig med 3,5. Det kan være vigtigt at indhente data om akut toksicitet for den organisme, der skal testes, for at indstille koncentrationerne til de kroniske undersøgelser korrekt. Hvis udarbejderen af en EA overvejer at iværksætte kroniske toksicitetsundersøgelser, anbefales det at konsultere CDER eller CBER for at sikre, at sådanne undersøgelser er passende og korrekt udformet.

Ved test af kronisk toksicitet, hvis EC50 eller LC50 divideret med MEEC er større end eller lig med 10, bør der ikke udføres yderligere test, medmindre der observeres subletale effekter ved MEEC. CDER eller CBER bør konsulteres, hvis EC50 eller LC50 divideret med MEEC er mindre end 10, eller der er subletale effekter ved MEEC.

Testmetoder og testorganismer: Undersøgelser bør udføres ved hjælp af testorganismer og metoder, der er identificeret af FDA's *Environmental Assessment Technical Handbook,* EPA (40 CFR 797), Organisationen for Økonomisk Samarbejde og Udvikling (OECD) eller anden fagfællebedømt litteratur, alt efter hvad der er relevant, til brug i miljøundersøgelser. Hvis lægemidlet eller det biologiske produkt er beregnet til at virke på en miljøorganisme (f.eks. antiparasitært middel, antibiotikum), bør oplysninger om toksiciteten for målorganismen(e) inkluderes.

c. Oversigt

Der bør gives en opsummerende diskussion af den miljømæssige skæbne og effekt af det/de pågældende stof(fer) i miljøet. Der bør også gives en diskussion af de berørte miljøer (akvatiske, terrestriske eller atmosfæriske). Resultaterne af toksicitetstesten bør sammenlignes med MEEC og forskellen mellem de diskuterede værdier (f.eks. med hensyn til vurderingsfaktoren,
> 1000, > 100). Det kan også være hensigtsmæssigt at relatere resultaterne af toksicitetstesten til andre estimerede miljøkoncentrationer (se afsnit IV.B.1.a.iv).

2. Brug af fauna eller flora

Hvis der skal indsendes en miljøvurdering (MKB) til en handling, fordi brugen af fauna eller flora er miljøproblemet (se afsnit III.C.2 eller 3), skal miljøvurderingen indeholde specifikke oplysninger om faunaens eller floraens kilde, de afbødende foranstaltninger, der er forbundet med høsten af ressourcerne, og en diskussion af de rimelige

Machine Translated by Google

alternativer.

en. Brug af ressourcer

Oplysninger vedrørende plantens eller dyrets oprindelse, såsom biologisk identifikation, myndighedstilsyn med høst, geografisk region, hvor biomassen udvindes, og høstmetoder og -teknikker, bør inkluderes i miljøvurderingen. Miljøvurderingen bør omfatte, men ikke være begrænset til, følgende typer oplysninger:

- Biologisk identifikation (dvs. almindelige navne, synonymer, sort, art, slægt og familie).
- En erklæring om, hvorvidt der anvendes vilde eller dyrkede eksemplarer.
- Den geografiske region (f.eks. land, stat, provins), hvor biomassen udvindes, og om høsten fandt sted på offentlig eller privat jord.
- En kort beskrivelse af regeringens tilsyn med høsten, herunder, hvis relevant, identiteten på den myndighed, der tillader høst, og identiteten på de myndigheder, der er blevet hørt vedrørende høsten. Det er nyttigt at indsende kopier af tilladelser eller høstforskrifter vedrørende den specifikke art. For arter, der er omfattet af CITES, CDER eller CBER, kan der anmodes om kopier af relevante tilladelser.
- En kort beskrivelse af ansøgerens tilsyn med høsten.
- En erklæring, der angiver, om arten (1) er blevet erklæret for at være truet eller truet i henhold til loven om truede arter eller konventionen om international handel med truede vilde dyr og planter (CITES), (2) er berettiget til særlig beskyttelse i henhold til en anden føderal lov eller international traktat, som USA er part i, eller (3) er det kritiske habitat for en art, der er blevet erklæret for at være truet eller truet i henhold til loven om truede arter eller konventionen om international handel med truede vilde dyr og planter (CITES), eller er berettiget til særlig beskyttelse i henhold til en anden føderal lov eller international traktat, som USA er part i.
- En erklæring, der beskriver den anvendte plante- eller dyredel, og om det er en vedvarende ressource.

Machine Translated by Google

- En detaljeret beskrivelse af høstmetoden, herunder f.eks.
  Information som typen af hugst (f.eks. renafdrift, efterhøstning fra tømmerbestande bestemt til renafdrift, bjærgning, beskæring), hugsthyppighed, om hugstteknikken vil påvirke økosystemet (og i så fald hvordan), og om hugsten udføres i overensstemmelse med offentlige bestemmelser eller retningslinjer (inkluder citater til gældende bestemmelser eller retningslinjer).

- Bulkvægt eller anden passende måling af den biomasse, der er nødvendig for at give et kilogram aktiv del eller biologisk stof, den mængde, der er høstet til dato for at understøtte agenturets foreslåede handling for produktet, og den mængde, der forventes at blive høstet i fremtiden.

- Den mængde biomasse, der er nødvendig for at producere den aktive del eller det biologiske stof, der anvendes til behandling af den gennemsnitlige patient. Dette bør angives på en letforståelig måde (f.eks. 2-3 træer pr. patient). Den forventede patientpopulation og antallet af kilogram aktiv del eller biologisk stof, der er behov for pr. år, bør oplyses.

- Et estimat af det samlede antal planter eller dyr i det geografiske område, hvor biomassen udvindes.

- Enhver anvendelse af planten eller dyret ud over den påtænkte anvendelse (mennesker, fødekilde, levested for fauna).

- Planters eller dyrs væksthastighed og/eller levetid og, hvis relevant, reproduktions-/regenereringshastighed.

- En diskussion af, om høsten giver et bæredygtigt udbytte (f.eks. procentdelen af bæredygtig høst, der er nødvendig for at dække de årlige behov baseret på den foreslåede anvendelse og eventuelle tidligere godkendte anvendelser).

b. Afbødende foranstaltninger

Afværgeforanstaltninger truffet før (f.eks. udvikling af en proces, der bruger en fornybar del af en plante), under (f.eks. begrænsning/udvælgelse af prøver, der skal høstes) og efter høst (f.eks. genplantning af skov) bør inkluderes i diskussionen af afværgeforanstaltninger (se 40 CFR 1508.20).

Machine Translated by Google

c. Alternativer til den foreslåede handling

Der skal gives en diskussion af de rimelige alternativer, der blev overvejet, da det blev besluttet, hvilken biomassekilde der skulle anvendes til at producere den aktive del eller det biologiske stof (21 CFR 25.40(a)). Alle alternativer, der blev overvejet (f.eks. andre arter, vilde eller dyrkede kilder, kemisk syntese), bør diskuteres. Der bør gives en kort diskussion af de faktorer (f.eks. miljøeffekter), der blev overvejet ved beslutningen om, hvorvidt alternativet skulle anvendes eller ej. Alternativet med ingen handling (dvs. ingen godkendelse) bør også diskuteres. Det bør angives, om nogen af de alternativer, der ikke anvendes i øjeblikket, er planlagt til brug i fremtiden.

C. Dataoversigtstabel

For at lette gennemgangen bør EA, hvis det er relevant, inkludere en dataoversigtstabel i et ikke-fortroligt bilag (EA-format punkt 11). Bilag E indeholder et eksempel på en passende dataoversigtstabel.

D. Testmetoder og rapportformater

Testmetoder og rapportformater findes i FDA's *Environmental Assessment Technical Handbook.* Tilsvarende tests, såsom dem der er udarbejdet af EPA (40 CFR 796 og 797), Organisationen for Økonomisk Samarbejde og Udvikling (OECD) eller andre validerede, fagfællebedømte metoder, kan anvendes. Miljøundersøgelser af skæbne skal være i overensstemmelse med enten FDA's gældende regler for god fremstillingspraksis (cGMP) (21 CFR 211.194) eller FDA's regler for god laboratoriepraksis (GLP) (21 CFR del 58). De rapporter, der indsendes til støtte for skæbnetestning, skal indeholde en beskrivelse af testmetoden, der er tilstrækkelig til, at en anmelder kan fastslå metodens videnskabelige værdi.

Testydelse og testrapportering for miljøeffektundersøgelser skal opfylde FDA's GLP-standarder. Vejledning om formater for testrapportering findes i FDA's *Environmental Assessment Technical Handbook* eller 40 CFR del 796 og 797. Råde testdata (f.eks. kopier af notesbogsider, HPLC-kromatogrammer for hvert assay) bør ikke inkluderes i EA.

E. Fortrolige og ikke-fortrolige oplysninger

Nogle af de oplysninger, der indsendes i en EA, kan være tilgængelige andetsteds i en ansøgning eller i et offentligt tilgængeligt dokument. Disse oplysninger kan indarbejdes ved henvisning i EA'en (21 CFR 25.40(d)). EA-resumédokumentet, det dokument, der indeholder de oplysninger, der anbefales i afsnit IV.A, bør dog være et selvstændigt dokument, der indeholder et resumé af de offentlige oplysninger, der er indarbejdet ved henvisning, og i det omfang det er muligt, et resumé af de fortrolige oplysninger, der enten er indarbejdet ved henvisning eller inkluderet i fortrolige bilag til EA'en (21 CFR 25.51(a)). EA'en vil blive offentliggjort af FDA som krævet af regler udstedt af

Machine Translated by Google

Miljøvurderingsrådet. Derfor bør miljøvurderingen, hvis det er relevant, indeholde tre forskellige dele: (1) det sammenfattende dokument om miljøvurderingen (se afsnit IV.A), som ikke er fortroligt; (2) ikke-fortrolige bilag; og (3) bilag med fortrolige oplysninger, der bruges til at understøtte miljøvurderingen. Fortrolige data og oplysninger, der er relevante for miljøvurderingen af en foreslået handling, bør inkluderes i fortrolige bilag, når det er muligt, for at lette gennemgangen af miljøvurderingen. Alle fortrolige bilag bør være i slutningen af miljøvurderingsdokumentet. Henvisninger til ikke-fortrolige og fortrolige bilag kan inkluderes i det sammenfattende dokument om miljøvurderingen, hvor det er relevant.

EA-resumédokumentet, ikke-fortrolige bilag og FONSI stilles til rådighed for offentligheden i det omfang, det er tilladt i henhold til gældende love (21 CFR 25.50(a) og (b)).

Bilag F indeholder generel vejledning om, hvilke oplysninger der kan inkluderes i fortrolige bilag til EA. Det er ansøgerens ansvar tydeligt at identificere de oplysninger i EA'en, som ansøgeren mener er fortrolige.

F. Masterfiler for lægemidler og biologiske lægemidler

CDER og CBER reagerer ikke på lægemiddelmasterfiler (DMF'er) eller masterfiler (MF'er) (dvs. de godkender eller afviser ikke indsendelser til en DMF (21 CFR 314.420(a)) eller MF). Derfor gælder NEPA ikke, og der behøver ikke at indsendes nogen EA for en masterfil.

Hvis en EA imidlertid er påkrævet for den specifikke ansøgning, kan visse oplysninger, der er inkluderet i en masterfil, være nødvendige for at håndtere det/de relevante miljøproblem(er). I disse tilfælde bør den ansøger, der søger markedsføringsgodkendelse, inkludere de ikke-fortrolige oplysninger i EA-resumédokumentet i stedet for at henvise til masterfilen. Indehaveren af masterfilen kan være ansøgeren eller en uafhængig producent, der ønsker at begrænse ansøgerens adgang til fortrolige oplysninger. Der kan angives en masterfilreference for de fortrolige oplysninger, selvom disse oplysninger skal opsummeres i videst muligt omfang og inkluderes i EA'en med henblik på offentlig offentliggørelse. For at fremskynde gennemgangen af EA'en foretrækker CDER og CBER, at kopier af fortrolige oplysninger fra masterfiler indsendes i fortrolige bilag til EA'en, når det er muligt. Hvis der gives en autorisationsskrivelse til at henvise til fortrolige oplysninger i en masterfil, skal den specifikke type information, der refereres til, indsendelsesdatoen og sidetallet, hvor informationen kan findes, angives.

Henvisninger til masterfiler bør inkluderes i et fortroligt bilag, da sådanne referencer betragtes som fortrolige kommercielle oplysninger i henhold til informationsfrihedsloven (FOIA).

Machine Translated by Google

REFERENCER

1. FDA, "National miljøpolitiklov; Revision af politikker og procedurer; Endelig regel," *Federal Register,* 29. juli 1997 (62 FR 40569).

2. FDA, "National Environmental Policy Act; Foreslået revision af politikker og procedurer; Foreslået regel," *Federal Register,* 3. april 1996 (61 FR 14922); (genudgivet 1. maj, 1996 (61 FR 19476)).

3. Rand, G., og S. Petrocelli, *Grundlæggende principper for akvatisk toksikologi,* Hemisphere Publishing Corporation, 1987.

4. Zeeman, M., og J. Gilford, "Evaluering af økologiske farer og risikovurdering i henhold til EPA's lov om kontrol med giftige stoffer (TSCA): En introduktion," *Miljøtoksikologi og risikovurdering, ASTM STP 1179,* Wayne G. Landis, Jane S. Hughes og Michael A. Lewis, red., American Society for Testing and Materials, Philadelphia: 1993, s. 7-21.

Machine Translated by Google

BILAG A: INGEN ØGET BRUG

Følgende er typer af handlinger, der ikke anses for at resultere i øget brug af en aktiv del, hvis de godkendes af agenturet:

- Tillæg vedrørende kemi, fremstilling og kontrol (§§ 314.70, 601.12).
- Forkortede applikationer.
- Lavere doser end tidligere godkendt til samme indikation (dvs. samlet daglig dosis).
- Kortere brugsvarighed end tidligere godkendt til samme indikation (f.eks. antal dage).
- Udelukkelse af en patientpopulation i mærkningen (f.eks. efter alder, køn, komplicerende medicinske tilstande).
- Et prodrug, hvis aktive metabolit er et godkendt produkt i USA, og som er beregnet til direkte at erstatte det godkendte produkt. En aktiv del, som er den aktive metabolit af et godkendt prodrug i USA, ville blive betragtet på lignende vis.
- Nye doseringsformer, der direkte erstatter et godkendt produkt.
- Produktomformuleringer, hvor den mærkede mængde aktiv del/biologisk stof forbliver konstant.
- Ændringer i emballage/udvidelser af doseringsformer i produktlinjer, der direkte erstatter et godkendt produkt (f.eks. nyt leveringssystem, tilføjelse af en anden hætteglasfyldningsstørrelse).
- Kombinationslægemidler, hvor det enkelte produkt direkte erstatter to godkendte produkter, der ville blive administreret separat.

[4] I forbindelse med bilag A og B betyder erstatning direkte, at lægemidlet eller det biologiske produkt (dvs. aktiv del eller biologisk stof) vil blive anvendt til samme indikation, i samme eller lavere doseringsniveauer (dvs. samlet daglig dosis) og i samme eller kortere anvendelsesvarighed (f.eks. antal dage) som tidligere godkendt af agenturet for samme aktive del eller biologiske stof.

Machine Translated by Google

BILAG B: ØGET BRUG

Følgende er typer af handlinger, der anses for at resultere i øget brug af en aktiv del, hvis de godkendes af agenturet:

- Nye molekylære enheder.

- En ny indikation for et lægemiddel, der tidligere har været godkendt. Dette omfatter de handlinger, der anmoder om godkendelse af off-label-anvendelser og skift fra en andenlinje- til førstelinjeindikation.

- R til OTC-skift.

- Højere doser end tidligere godkendt (dvs. samlet daglig dosis).

- Længere brugsvarighed end tidligere godkendt (f.eks. antal dage).

- Inkludering af en patientpopulation i mærkningen, som tidligere ***specifikt var blevet udelukket*** (f.eks. efter alder, køn, komplicerende medicinske tilstande).

- Nye doseringsformer/administrationsveje, der øger mængden af aktivt stof anvendt ingrediens/biologisk stof. For eksempel vil brugen af den aktive del eller det biologiske stof til den samme indikation normalt stige, hvis der skiftes fra en injicerbar doseringsform til en oral doseringsform.

Machine Translated by Google

TILBEHØR C: 40 CFR 1508.27

§ 1508.27 Væsentligt.

"Væsentligt" som brugt i NEPA kræver overvejelser om både kontekst og intensitet:

(a) *Kontekst.* Det betyder, at en handlings betydning skal analyseres i flere sammenhænge, såsom samfundet som helhed (menneskeligt, nationalt), den berørte region, de berørte interesser og lokaliteten. Betydningen varierer med den foreslåede handlings rammer. For eksempel, i tilfælde af en stedspecifik handling, vil betydningen normalt afhænge af virkningerne på lokaliteten snarere end i verden som helhed. Både kortsigtede og langsigtede virkninger er relevante.

(b) *Intensitet.* Dette refererer til virkningens alvor. Ansvarlige embedsmænd skal huske på, at mere end én myndighed kan træffe beslutninger om delvise aspekter af en større handling. Følgende bør overvejes ved evaluering af intensitet:

(1) Virkninger, der kan være både gavnlige og negative. Der kan være en betydelig effekt, selvom den føderale myndighed mener, at effekten alt i alt vil være gavnlig.

(2) I hvilken grad den foreslåede handling påvirker folkesundheden eller sikkerheden.

(3) Unikke karakteristika ved det geografiske område, såsom nærhed til historiske eller kulturelle ressourcer, parkområder, førsteklasses landbrugsjord, vådområder, vilde og naturskønne floder eller økologisk kritiske områder.

(4) I hvilken grad virkningerne på kvaliteten af det menneskelige miljø sandsynligvis vil være yderst kontroversielle.

(5) I hvilken grad de mulige virkninger på kvaliteten af det menneskelige miljø er meget usikre eller involverer unikke eller ukendte risici.

(6) I hvilken grad handlingen kan skabe præcedens for fremtidige handlinger med betydelige virkninger eller repræsenterer en principbeslutning om en fremtidig overvejelse.

(7) Om handlingen er relateret til andre handlinger med individuelt ubetydelige, men kumulativt betydelige virkninger. Der foreligger betydning, hvis det er rimeligt at forvente en kumulativt betydelig virkning på miljøet. Betydning kan ikke undgås ved at betegne en handling som midlertidig eller ved at opdele den i mindre bestanddele.

(8) I hvilken grad handlingen kan have en negativ indvirkning på distrikter, steder, veje, strukturer eller genstande, der er opført i eller berettiget til opførelse i det nationale register over historiske steder, eller i hvilken grad den kan forårsage tab eller ødelæggelse af betydelige videnskabelige, kulturelle eller historiske ressourcer.

(9) I hvilken grad handlingen kan have en negativ indvirkning på en truet eller truet art eller dens levested, der er blevet erklæret kritisk i henhold til Endangered Species Act of 1973.

(10) Om handlingen truer med at overtræde føderal, statslig eller lokal lovgivning eller krav, der er pålagt til beskyttelse af miljøet.

Machine Translated by Google

BILAG D: EA-FORMAT

1. Dato
2. Ansøgers/Klagers navn
3. Adresse
4. Beskrivelse af foreslået handling
   - en. Anmodet godkendelse
   - b. Behov for handling
   - c. Brugssteder
   - d. Affaldssteder
5. Identifikation af stoffer, der er genstand for den foreslåede handling
   - en. Nomenklatur
     - jeg. Etableret navn (US Adopted Name - USAN)
     - ii. Mærke/ejendomsnavn/handelsnavn
     - iii. Kemiske navne eller slægt/art af biologisk produkt (f.eks. virus)
       - Chemical Abstracts (CA) Indeksnavn
       - Systematisk kemisk navn
   - b. CAS-registreringsnummer (Chemical Abstracts Service)
   - c. Molekylformel
   - d. Molekylvægt
   - e. Strukturel (grafisk) formel/aminosyresekvens
6. Miljøspørgsmål
7. Afbødende foranstaltninger
8. Alternativer til den foreslåede handling
9. Liste over forberedere
10. Referencer
11. Bilag

Machine Translated by Google

BILAG E: EKSEMPEL DATAOPSUMMERINGSTABEL

EKSEMPEL DATA OPSUMMERINGSTABEL	
FYSISK/KEMISK KARAKTERISERING	
Vandopløselighed1	
Dissociationskonstant(er)	
Logaritmisk oktanol/vand-fordelingskoefficient (Log Kow)[1]	
Damptryk eller Henrys lovkonstant	
Sorption/Desorption (Koc)[1]	
UDTRØMMELSESMEKANISMER	
Hydrolyse	
Aerob bionedbrydning	
Jordens biologiske nedbrydning	
Fotolyse	
Metabolisme	
MILJØMÆSSIGE EFFEKTER2	
Mikrobiel hæmning	
Akut toksicitet	
Kronisk toksicitet	

[1]Afhængigt af dissociationskonstanten(erne) skal vandopløseligheden og oktanol/vand-fordelingskoefficienten muligvis bestemmes ved pH 5 og 9, ud over pH 7, eller Koc skal muligvis bestemmes i sur og/eller alkalisk jord ud over neutral jord. Se afsnit IV.B.1.a.ii for vejledning.

[2]Identificer organisme(r) og rapporter resultater, f.eks. NOEC, MIC, EC50, LC50 i ppm aktiv del.

Machine Translated by Google

BILAG F: FORTROLIGT/IKKE-FORTROLIGT

EA-FORMATVARE	UNDERAFSNIT	IKKE-FORTROLIGT	FORTROLIG
1. Dato	***	X	
2. Ansøgers/ Klagers navn	***	X	
3. Adresse	***	X	
4. Beskrivelse af den foreslåede handling	a. Anmodet godkendelse	X	
	b. Behov for handling	X	
	c. Brugssteder	X	
	d. Bortskaffelsessteder	X	
5. Identifikation af Stoffer, der er Emne for Foreslået handling	a. Nomenklatur	X	
	b. CAS-nummer	X	
	c. Molekylformel	X	
	d. Molekylvægt	X	
	e. Strukturformel	X	

Machine Translated by Google

EA-FORMATVARE	UNDERAFSNIT	IKKE-FORTROLIGT	FORTROLIG
6. Miljøspørgsmål (Specifikke miljøproblemer identificeret i afsnit IV.B)	a. Vurdering af toksicitet for miljøorganismer	For eksempel: * Stoffer, der forventes at komme ind i eller eksistere i miljøet. * Sammenfattende diskussion af toksicitet/aktivitet af fremherskende SRS'er i forhold til den oprindelige (aktive) forbindelse * Testresultater fysisk/kemisk karakterisering * Metode til beregning af estimater af miljøkoncentration * Støttende information om rumlige/tidsmæssige udtømningsfaktorer * Resultater af miljøpåvirkningstest	For eksempel: * Specifikke toksikologiske/ farmakologiske aktivitetsdata for SRS'er * Testrapporter * Miljøkoncentration estimater
	b. Brug af fauna eller flora	For eksempel: * Biologisk identifikation og andre oplysninger vedrørende anvendte arter (f.eks. plantevæksthastighed) * Kildens geografiske område * Regeringens tilsyn * Høstmetode	For eksempel: * Vægt af biomasse nødvendig for at producere et kg aktiv del * Høstet mængde * Den forventede patientpopulation og kg aktiv del, der forventes at blive brugt pr. år
7. Afbødende foranstaltninger	***	X	
8. Alternativer til den foreslåede handling	***	X	
9. Liste over forberedere	***	X	

Machine Translated by Google

EA-FORMATVARE	UNDERAFSNIT	IKKE-FORTROLIGT	FORTROLIG
10. Referencer	***	X	
11. Bilag	***	For eksempel: * Refererede artikler, der ikke er generelt tilgængelige, eller som bruges til at støtte specifikke påstande i EA-dokumentet * Dataoversigtstabel	For eksempel: * Skøn over kg aktiv del, der skal anvendes/år * Testrapporter * Autorisationsbreve til DMF'er

Machine Translated by Google

BILAG G: ORDLISTE

Aktiv del: Molekylet eller ionen, eksklusive de tilhørende dele af molekylet, der får lægemidlet til at være en ester, et salt (herunder et salt med hydrogen- eller koordinationsbindinger) eller et andet ikke-kovalent derivat (såsom et kompleks, chelat eller clathrat) af molekylet, der er ansvarlig for lægemiddelstoffets fysiologiske eller farmakologiske virkning (21 CFR 314.108(a)). Den aktive del er hele molekylet eller ionen, ikke det "aktive sted".

Bioakkumulering: Den proces, hvorved industriaffald, kemikalier og andre stoffer gradvist ophobes i levende væv.

Biokoncentrering: Den proces, hvorved industriaffald, kemikalier og andre stoffer akkumuleres direkte fra vand i og på vandlevende organismer.

Biologisk (biologisk) produkt: Enhver virus, terapeutisk serum, toksin, antitoksin, vaccine, blod, blodkomponent, derivat, allergifremkaldende produkt eller analogt produkt, der kan anvendes til forebyggelse, behandling eller helbredelse af en sygdom eller tilstand hos mennesker (afsnit 351 i lov om folkesundhedsvæsenet).

Biomasse: Den plante, plantedel (f.eks. bark, blade, blomst, frø), dyr eller animalsk del (f.eks. hud, lever, mave), der indsamles med henblik på forarbejdning til et lægemiddel eller biologisk produkt.

Lægemiddelprodukt: En færdig doseringsform, for eksempel en tablet, kapsel eller opløsning, der indeholder et lægemiddelstof, generelt, men ikke nødvendigvis, i forbindelse med en eller flere ingredienser (21 CFR 314.3(b)).

Lægemiddelstof: En aktiv ingrediens, der har til formål at give farmakologisk aktivitet eller anden direkte effekt i diagnosen, helbredelsen, lindringen, behandlingen eller forebyggelsen af sygdomme eller at påvirke den menneskelige krops struktur eller funktion, men omfatter ikke mellemprodukter, der anvendes i syntesen af en sådan ingrediens (21 CFR 314.3(b)).

Forventet miljøkoncentration (EEC): Den forventede koncentration af den aktive del eller andet strukturelt beslægtet stof af interesse, som organismer ville blive udsat for i miljøet (f.eks. overfladevand) efter hensyntagen til rumlige eller tidsmæssige koncentrations- eller udtømningsfaktorer såsom fortynding, nedbrydning, sorption, bioakkumulering. Dette kaldes undertiden den forudsagte miljøkoncentration (PEC).

Forventet introduktionskoncentration (EIC) til bortskaffelse: Den forventede introduktionskoncentration af den aktive del, der kan komme ind i miljøet på grund af bortskaffelse. Nedbrydningsmekanismer, der opstår før introduktion i miljøet, kan tages i betragtning i beregningen som angivet i teksten.

Machine Translated by Google

Forventet introduktionskoncentration (EIC) til brug: Den forventede introduktionskoncentration, baseret på femteårs markedsføringsestimater, af den aktive del, der kan komme ind i miljøet på grund af brug. Nedbrydningsmekanismer, der forekommer før introduktion i miljøet og menneskelig metabolisme, kan tages i betragtning i beregningen som angivet i teksten.

Halveringstid (t½): Den tid, det tager at halvere koncentrationen af et stof.

Laveste observerede effektkoncentration (LOEC): Den laveste koncentration af et materiale anvendt i en toksicitetstest, der har en statistisk signifikant negativ effekt på den eksponerede population af testorganismerne sammenlignet med kontrolgruppen.

Masterfil: En indsendelse af oplysninger til FDA af en person, der har til hensigt at bruge dem som reference under gennemgangen af en ansøgning. Se 21 CFR 314.420 for specifikke oplysninger om lægemiddelmasterfiler.

Maksimal forventet miljøkoncentration (MEEC): Den forventede introduktionskoncentration (EIC) eller forventet miljøkoncentration (EEC), alt efter hvad der er størst.

Median effektiv koncentration (EC50): Koncentrationen af materiale, som organismer udsættes for, og som anslås at være effektiv til at producere en subletal reaktion hos 50 procent af testorganismerne. EC50 udtrykkes normalt som en tidsafhængig variabel (f.eks. 24 timers EC50).

Median letal koncentration (LC50): Koncentrationen af materiale, som organismer udsættes for, og som anslås at være letal for 50 procent af testorganismerne. LC50 udtrykkes normalt som en tidsafhængig variabel (f.eks. 24 timers LC50).

Minimum hæmmende koncentration (MIC): Den laveste koncentration af et kemikalie, der hæmmer den synlige vækst af testorganismerne.

Ny molekylær enhed: En aktiv del (til stede som den umodificerede baseforbindelse eller en ester eller et salt, clathrat eller andet ikke-kovalent derivat af baseforbindelsen), der ikke tidligere er blevet godkendt eller markedsført som den aktive del i USA til brug i et lægemiddelprodukt, enten som en enkelt ingrediens eller som en del af et kombinationsprodukt eller som en del af en blanding af stereoisomerer.

Ingen observeret effektkoncentration (NOEC): Den højeste koncentration af et materiale anvendt i en toksicitetstest, der ikke har nogen statistisk signifikant negativ effekt på den eksponerede population af testorganismer sammenlignet med kontrolgruppen.

Oktanol/vand-fordelingskoefficient (Kow): Forholdet mellem et kemikalies opløselighed i n-oktanol og vand ved ligevægt; også udtrykt som P. En måling af et lægemiddel eller biologisk produkts lipofilicitet og en indikation af dets evne til at krydse cellemembraner. Logaritmen af P eller Kow bruges som et estimat af kemikaliets tendens til at bioakkumulere eller adsorbere til jord eller sedimenter.

Machine Translated by Google

Dele per milliard (ppb): Én enhed kemikalie (normalt udtrykt som masse) pr. 1.000.000.000 (109) enheder af medium (f.eks. vand) eller organisme (f.eks. væv), hvori det er indeholdt. For vand 1 µg/L = 1 ppb; for væv 1 µg/kg = 1 ng/g = 1 ppb.

Dele per million (ppm): Én enhed kemikalie (normalt udtrykt som masse) pr. 1.000.000 (10ÿ) enheder medium (f.eks. vand) eller organisme (f.eks. væv), hvori det er indeholdt. For vand 1 mg/L = 1 ppm; for væv 1 mg/kg = 1 µg/g = 1 ppm.

Dele per billion (pptr): Én enhed kemikalie (normalt udtrykt som masse) pr. 1.000.000.000.000 (1012) enheder medium (f.eks. vand) eller organisme (f.eks. væv), hvori det er indeholdt. For vand er 1 ng/L = 1 pptr; for væv er 1 ng/kg = 1 pptr.

Jord- eller sediment/vand-fordelingskoefficient (Koc): Forholdet mellem adsorberet kemikalie pr. vægtenhed organisk kulstof i jord eller sediment og koncentrationen af kemikaliet i opløsning ved ligevægt.

Toksicitet: Et materiales iboende potentiale eller evne til at forårsage negative virkninger i en levende organisme.